

RECEIVED PTD 06 JUL 2006

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/050012

International filing date: 07 January 2005 (07.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR
Number: 0450050
Filing date: 09 January 2004 (09.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 29 April 2005 (29.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 13 AVR. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITE**

26bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 Paris Cédex 08
Téléphone: 01 53.04.53.04 Télécopie: 01.42.94.86.54

Code de la propriété intellectuelle-livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

DATE DE REMISE DES PIÈCES: N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL: DÉPARTEMENT DE DÉPÔT: DATE DE DÉPÔT:	Bernard POUCHUCQ AQUINOV 12 rue Condorcet 33150 CENON France
Vos références pour ce dossier: BPPEROVITCH	

1 NATURE DE LA DEMANDE	
Demande de brevet	
2 TITRE DE L'INVENTION	
COMPOSITION POUR LE TRAITEMENT AU CONTACT DES HYPOSIALIES, INCLUANT DE LA PILOCARPINE ET A EFFETS MULTIPLES	
3 DECLARATION DE PRIORITE OU REQUETE DU BENEFICE DE LA DATE DE DEPOT D'UNE DEMANDE ANTERIEURE FRANCAISE.	Pays ou organisation Date N°
4-1 DEMANDEUR	
Nom	PEROVITCH
Prénom	Philippe
Rue	9 rue des Marins Les Jacquets
Code postal et ville	33950 LEGE CAP FERRET
Pays	France
Nationalité	France
4-2 DEMANDEUR	
Nom	MAURY
Prénom	Marc
Rue	21 rue Louis Jouvét
Code postal et ville	33160 SAINT MEDARD EN JALLES
Pays	France
Nationalité	France
4-3 DEMANDEUR	
Nom	DEYMES
Prénom	Jean
Rue	9 rue Frantz Despagne
Code postal et ville	33000 BORDEAUX
Pays	France
Nationalité	France

5A MANDATAIRE					
Nom	POUCHUCQ				
Prénom	Bernard				
Qualité	CPI: 92-1204, Pas de pouvoir				
Cabinet ou Société	AQUINOV				
Rue	12 rue Condorcet				
Code postal et ville	33150 CENON				
N° de téléphone	05.57.54.47.15				
N° de télécopie	05.56.32.83.10				
Courrier électronique	aquinov@wanadoo.fr				
6 DOCUMENTS ET FICHIERS JOINTS		Fichier électronique	Pages	Détails	
Texte du brevet		textebrevet.pdf	11	D 8, R 2, AB 1	
Désignation d'inventeurs					
7 MODE DE PAIEMENT					
Mode de paiement		Prélèvement du compte courant			
Numéro du compte client		3194			
8 RAPPORT DE RECHERCHE					
Établissement immédiat					
9 REDEVANCES JOINTES		Devise	Taux	Quantité	Montant à payer
062 Dépôt		EURO	0.00	1.00	0.00
063 Rapport de recherche (R.R.)		EURO	320.00	1.00	320.00
068 Revendication à partir de la 11ème		EURO	15.00	2.00	30.00
Total à acquitter		EURO			350.00

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Signé par
/POUCHUCQ Bernard/
Fonction
Mandataire agréé (Mandataire 1)

R E P U B L I Q U E F R A N C A I S E

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITE

Réception électronique d'une soumission

Il est certifié par la présente qu'une demande de brevet (ou de certificat d'utilité) a été reçue par le biais du dépôt électronique sécurisé de l'INPI. Après réception, un numéro d'enregistrement et une date de réception ont été attribués automatiquement.

Demande de brevet : X

Demande de CU :

DATE DE RECEPTION	9 janvier 2004	
TYPE DE DEPOT	INPI (PARIS) - Dépôt électronique	Dépôt en ligne: X
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUE PAR L'INPI	0450050	Dépôt sur support CD:
Vos références pour ce dossier	BPPEROVITCH	

DEMANDEUR

Nom ou dénomination sociale	Philippe PEROVITCH
Nombre de demandeur(s)	3
Pays	FR

TITRE DE L'INVENTION

COMPOSITION POUR LE TRAITEMENT AU CONTACT DES HYPOSIALIES, INCLUANT DE LA PILOCARPINE
ET A EFFETS MULTIPLES

DOCUMENTS ENVOYES

Design.PDF	ValidLog.PDF	fee-sheet.xml
package-data.xml	application-body.xml	textebrevet.pdf
FR-office-specific-info.xml	indication-bio-deposit.xml	request.xml
Requetefr.PDF		

EFFECTUE PAR

Effectué par:	B.Pouchucq
Date et heure de réception électronique:	9 janvier 2004 09:33:40
Empreinte officielle du dépôt	A0:15:3A:A2:EA:23:AF:D6:E1:A0:6F:48:37:28:59:A3:CF:79:AB:FA

/ INPI PARIS, Section Dépôt /

SIEGE SOCIAL
INSTITUT 28 bis, rue de Saint Petersburg
NATIONAL DE 75800 PARIS cedex 08
LA PROPRIETE Téléphone : 01 53 04 53 04
INDUSTRIELLE Télécopie : 01 42 83 59 30



COMPOSITION POUR LE TRAITEMENT AU CONTACT DES HYPOSIALIES, INCLUANT DE LA PILOCARPINE ET A EFFETS MULTIPLES

La présente invention concerne une composition pour le traitement des hyposialies comprenant de la pilocarpine. Cette composition est à effets multiples directs, dans la sphère bucco pharyngée.

Les problèmes engendrés par les xérostomies sont nombreux et bien connus sans
5 que des solutions satisfaisantes aient été apportées. La radiothérapie est un des traitements majeurs dans le cas de cancers de la sphère ORL qui conduit à des effets indésirables importants.

Les conséquences de cette sécheresse buccale sont notamment des troubles de la déglutition, de l'élocution pouvant conduire à une anorexie.

10 Or il convient d'analyser, préalablement à l'étude des solutions apportées par la composition selon la présente invention, les différents mécanismes mis en cause.

La production salivaire est dépendante :

- des glandes salivaires principales : parotides, sous-maxillaires et sub-linguales, et

15 ~~- des glandes salivaires accessoires qui sont disséminées sous toute la~~
~~surface de la muqueuse buccale : labiales, jugales, palatines et vélaires,~~
linguales et sub-linguales.

Ces deux étages sont eux-mêmes répartis en trois structures histologiques :

- glandes séreuses,
- 20 - glandes muqueuses, et
- glandes mixtes ou séro-muqueuses.

Les origines des hyposialies peuvent se décomposer en :

- hyposialies transitoires : état pré-ménopausique ou ménopausique, prises médicamenteuses tels que contraceptifs oraux, diurétiques, produits cardio-vasculaires, produits anti-inflammatoires, anti-histaminiques, anti-dépresseurs, psychotropes, tranquillisants, anti-parkinsoniens, et
 - 5 - hyposialies permanentes : évolution de maladies auto-immunes, syndrome de Goujerot-Sjögren qui affecte les glandes exocrines et muqueuses, des effets iatrogènes engendrés par un traitement aux irradiations thérapeutiques générant un déficit pouvant être néanmoins compensé par une stimulation thérapeutique.
- 10 Dans le cadre des traitements et des stimulations de ces mécanismes, on connaît la pilocarpine qui est un alcaloïde extrait des feuilles de pilocarpus de différentes variétés jaborandi, pennatifolius, microphyllus.
- Il apparaît que la pilocarpine de composition $C_{11}H_{16}N_2O_2$ est un liquide huileux, visqueux, sensible à la lumière et présentant un caractère amphiphile qui permet
- 15 une dissolution à la fois dans l'eau et beaucoup plus facilement dans un solvant où une composition de solvants organiques.
- Ce principe actif, parasymphomimétique, stimule les sécrétions des glandes exocrines et donc les sécrétions des glandes salivaires et les sudoripares.
- La teinture de Jaborandi est obsolète et n'a jamais reçu d'autorisation de mise
- 20 sur le marché car il est impossible de déterminer avec exactitude la teneur en principe actif. De plus, comme pour toute teinture, on retrouvera la présence d'autres éléments ou composants ou substances exogènes qui n'ont fait l'objet d'aucune étude. La stabilité du produit et les modes de conservation sont également discutables.
- 25 Dans la pharmacopée actuelle, on connaît la pilocarpine comme principe actif sous forme orale et des médicaments sont actuellement commercialisés.

Dans l'administration de ces médicaments, il est à noter que la dose est de 5 mg de pilocarpine par comprimé à administrer 3 fois par jour, soit 15 mg de pilocarpine par jour, voire jusqu'à 30 mg par jour pour certains cas plus sévères. De fait, il a été constaté que cette prise de doses importantes conduite sur
5 plusieurs semaines est à l'origine d'effets secondaires indésirables importants tels que des nausées, des hypersudations, des sensations vertigineuses, des bouffées de chaleur ou des asthénies.

Une conséquence première de la voie orale est le passage par la voie digestive qui conduit à une absorption et une biodisponibilité variables car le premier passage
10 hépatique fait subir au principe actif une dégradation importante sous forme de métabolites n'ayant plus d'activités pharmacologiques. Il faut donc prévoir un surdosage pour que l'effet de la partie subsistante atteigne les zones d'activité buccales et sous-maxillaires.

Une autre conséquence est un effet retardé du principe actif puisque la
15 première action de la pilocarpine ne s'exerce qu'avec un délai de 0,45 à 1 heure après la prise.

La composition incluant la pilocarpine selon la présente invention permet de limiter fortement les effets secondaires liés à une absorption par voie orale, améliore le rapport dose/effet et confère une forte amélioration de la
20 biodisponibilité.

~~L'invention est maintenant décrite en détail suivant un mode de réalisation~~
particulier, non limitatif, avec une illustration par des exemples de formes galéniques adaptées.

La composition selon la présente invention consiste à administrer la pilocarpine
25 base ou sous forme de sels, chlorhydrate ou nitrate, sous une forme galénique spécifique d'un comprimé à usage sub-lingual à délitement lent lui permettant :

- d'accéder directement et instantanément aux récepteurs muscariniques des structures glandulaires sous-muqueuses,
-

- de se protéger et d'être stable vis-à-vis de la lumière, de la température et de l'oxydation,
- de se dissoudre et de se fixer localement en s'associant intimement aux tissus de la sphère bucco-pharyngée.

5 A cet effet, la pilocarpine est associée à au moins un polymère bioadhésif, au moins un tampon et au moins un lubrifiant.

A ces agents, on peut associer un adoucissant, une substance hydrophile et la formulation en comprimé peut prévoir des dimensions aptes à éviter la déglutition et le passage direct vers le tractus digestif.

10 Un exemple de formulation, pour un comprimé à usage sub-lingual est :

- pilocarpine base ou sous forme de sel :	2,5 mg
- stéarate de magnésium :	10,0 mg
- hydrogénophosphate sodique ou disodique :	90,0 mg
- méthocel K 100 :	50,0 mg
15 - PolyEthylèneGlycol 6 000 :	40,0 mg
- acide hyaluronique :	20,0 mg
- lysozyme chlorhydrate :	15,0 mg
- sorbitol qsp comprimé de 1000 mg :	772,5 mg

Le tampon pH à base d'hydrogénophosphate sodique ou disodique peut être
20 remplacé par du carbonate ou du bicarbonate de sodium.

Le stéarate de magnésium est un lubrifiant adapté à la fabrication de comprimés et le PEG, en plus de ses propriétés lubrifiantes, est hydrophile conférant à la composition un effet adoucissant.

On peut aussi citer comme substances ayant les mêmes fonctionnalités que le
25 PEG la famille des dérivés cellulosiques, des gommes ou d'autres polymères.

La famille des dérivés cellulosiques comprend notamment :

- carboxy-méthyl cellulose sodique,
- hydroxy-éthyl cellulose,

- hydroxy-propyl cellulose,
- hydroxy-propyl méthyl cellulose,
- hydroxy-propyl méthyl promellose,
- méthyl cellulose ou métolose, ou
- 5 - carboxy-méthyl cellulose.

Parmi les gommes, on peut citer :

- guar,
 - xanthane, ou
 - gomme arabique.
- 10 Des polymères adaptés pour cette application comprennent :
- acide alginique et dérivés,
 - polymère carboxy-vinylque
 - carbomère
 - macrogols
 - 15 - gélatine
 - povidone, ou
 - pectines.

Le chlorhydrate de lysozyme peut être ajouté de façon avantageuse afin de compenser le déficit en lysozyme salivaire physiologique dans le cas des

20 hyposialies. Le dosage est à adapter mais une plage de proportions se situe entre 5 et 30 mg pour un comprimé de 1000 mg.

Un autre élément de meilleure mise en œuvre de la pilocarpine dans l'application locale selon la présente invention est le recours à un substrat de masse qui est de faible poids moléculaire et de préférence hygroscopique.

25 On peut citer la famille des polyols, sorbitol, mannitol ou xylitol mais aussi le glucose ou le lactose. Ce caractère hygroscopique induit la mise en œuvre de mouvements liquidiens depuis la cavité buccale vers ce substrat de masse

facilitant la dissolution de la pilocarpine, la distribution et l'adhésion aux tissus muqueux.

La composition selon la présente invention conduit aux conséquences positives qui sont maintenant énumérées.

- 5 Grâce à la composition selon la présente invention, la pilocarpine provoque un premier effet direct car elle est immobilisée au contact direct des récepteurs muscariniques présents au sein des différentes structures glandulaires salivaires, glandes sous-muqueuses endo-buccales et sous-maxillaires.

- 10 La pilocarpine, ainsi maintenue au contact, est suffisamment bien dissoute et biodisponible pour être absorbée à travers les structures phospholipidiques des parois des cellules de l'épithélium stratifié de la muqueuse.

- On note aussi du fait de la présence locale de la pilocarpine un accroissement du débit micro-vasculaire local avec sensation de chaleur et donc une augmentation de l'absorption locale tissulaire. L'effet est autoalimenté et permet de
15 démarrer immédiatement la production salivaire.

Ce premier effet obtenu est direct mais, non seulement la pilocarpine accède aux groupes de production de la salive mais aussi, passe pour partie dans la micro vascularisation veineuse sub et per linguale.

- Cette partie de la pilocarpine, ainsi absorbée par la muqueuse, rejoint le flot
20 circulatoire systémique.

Dès lors, par la circulation générale, la pilocarpine se retrouve distribuée en quelques minutes aux paquets glandulaires sous-maxillaires, ce qui constitue une seconde action légèrement décalée dans le temps et relevant d'un mécanisme différent.

- 25 Cette formulation permet ainsi d'éviter le passage par le foie et la métabolisation associée. La quantité peut être réduite et le rapport dose / effet est fortement augmenté.

De plus, on évite le passage par l'estomac dont le pH altère aussi la pilocarpine.



La pilocarpine provoquant ces deux effets successifs est donc extrêmement avantageuse.

En outre, les effets de stimulation d'après les études de pharmacocinétique connues se prolongent sur une durée de plusieurs heures de l'ordre de 4 à 8
5 heures.

De fait, quelques milligrammes de pilocarpine, de 2 à 25 mg par jour, pour fixer les idées, sont suffisants en recourant à cette formulation.

La réduction de dose induit une économie potentielle d'effets secondaires. Les seuils de concentration efficace de la composition selon la présente invention
10 sont beaucoup plus bas et souvent inférieurs aux seuils de déclenchement au niveau digestif, cardio-vasculaire, urinaire, et de provocation d'hypersudations, de bouffées de chaleur ou de nausées.

Quant à la pilocarpine restée circulante dans la voie artérielle, nécessairement en très faible quantité, elle rejoint toujours le système hépatique par l'artère
15 hépatique et se trouve définitivement métabolisée. Ceci permet de respecter le métabolisme de détoxification.

Le traitement avec de faibles doses et une formulation parfaitement stable permet aussi de mettre en œuvre une posologie très modulable, plus précisément adaptée à chaque patient en fonction des exigences souvent très variables, avec
20 des valeurs ajustées à 0,5 mg près.

Une telle formulation autorise ainsi une prise de façon permanente de la pilocarpine car les effets latéraux sont réduits.

Sur le plan de l'action, on comprend que le traitement de stimulation des deux étages de la production salivaire du patient atteint d'hyposialies est très
25 efficace et procure un confort pour le patient.

Ainsi, ce double effet décalé dans le temps de la production immédiate par la sous-muqueuse buccale dès le contact suivie de la stimulation des grosses

1er dépôt

8

glandes, parotides, sous-maxillaire, du système salivaire, permet la prise des repas dans de bonnes conditions de réponse salivaire.

REVENDICATIONS

1. Composition pour le traitement des hyposialies caractérisée en ce qu'elle comprend de la pilocarpine associée à au moins un polymère bioadhésif de façon à permettre une dissolution et une fixation locale au niveau des tissus de la sphère bucco-pharyngée.

5 2. Composition pour le traitement des hyposialies selon la revendication 1, caractérisée en ce que la pilocarpine est la pilocarpine base ou sous forme de sel, chlorhydrate ou nitrate.

3. Composition pour le traitement des hyposialies selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est associée à un substrat de masse de la famille des
10 carbohydrates solubles de faible poids moléculaire, du glucose ou du lactose.

4. Composition pour le traitement des hyposialies selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un tampon.

5. Composition pour le traitement des hyposialies selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un
15 lubrifiant.

6. Composition pour le traitement des hyposialies selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un
agent adoucissant.

7. Composition pour le traitement des hyposialies selon l'une quelconque des
20 revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une substance hydrophile.

8. Formulation galénique incluant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle permet à la pilocarpine :

- d'accéder directement et instantanément aux récepteurs muscariniques
25 des structures glandulaires sous-muqueuses.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique utile en tant que médicament pour le traitement des hyposialies caractérisée en ce qu'elle comprend de la pilocarpine associée à au moins un polymère bioadhésif de façon à permettre une dissolution et une fixation locale au niveau des tissus de la sphère bucco-pharyngée.
- 5 2. Composition pharmaceutique utile en tant que médicament pour le traitement des hyposialies selon la revendication 1, caractérisée en ce que la pilocarpine est la pilocarpine base ou sous forme de sel, chlorhydrate ou nitrate.
3. Composition pharmaceutique utile en tant que médicament pour le traitement des hyposialies selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle
10 est associée à un substrat de masse de la famille des carbohydrates solubles de faible poids moléculaire, du glucose ou du lactose.
4. Composition pharmaceutique utile en tant que médicament pour le traitement des hyposialies selon la revendication 1, 2 ou 3, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un tampon.
- 15 5. Composition pharmaceutique utile en tant que médicament pour le traitement des hyposialies selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un lubrifiant.
6. Composition pharmaceutique utile en tant que médicament pour le traitement des hyposialies selon l'une quelconque des revendications
20 précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un agent adoucissant.
7. Composition pharmaceutique utile en tant que médicament pour le traitement des hyposialies selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins une substance hydrophile.

- de la protéger et de la conserver stable vis-à-vis de la lumière, de la température et de l'oxydation,
- de lui permettre de se dissoudre et de se fixer localement au niveau des tissus de la sphère bucco-pharyngée.

5 9. Comprimé sub-lingual pour le traitement des hyposialies, ayant la composition selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend au moins de la pilocarpine et au moins un polymère bioadhésif.

10 10. Comprimé sub-lingual pour le traitement des hyposialies selon la revendication 9, caractérisé en ce que le polymère bioadhésif est choisi parmi la famille des dérivés cellulosiques, des gommes ou de polymères du type acide alginique et dérivés, polymère carboxy-vinylque, carbomère, macrogols, gélatine, povidone, ou pectines.

15 11. Comprimé sub-lingual pour le traitement des hyposialies selon la revendication 9 ou 10, caractérisé en ce qu'il a la formule suivante :

	- pilocarpine base ou sous forme de sel :	2,5 mg
	- stéarate de magnésium :	10,0 mg
	- hydrogénophosphate sodique ou disodique :	90,0 mg
	- méthocel K 100 :	50,0 mg
20	- PolyEthylèneGlycol 6 000 :	40,0 mg
<hr/>		
	- acide hyaluronique :	20,0 mg
<hr/>		
	- lysozyme chlorhydrate :	15,0 mg
	- sorbitol qsp comprimé de 1000 mg :	772,5 mg

25 12. Comprimé sub-lingual pour le traitement des hyposialies selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'hydrogénophosphate sodique ou disodique est remplacé par du carbonate ou du bicarbonate de soude dans les mêmes proportions.

8. Formulation galénique incluant une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisée en ce qu'elle permet à la pilocarpine :

- d'accéder directement et instantanément aux récepteurs muscariniques des structures glandulaires sous-muqueuses,
- 5 - de la protéger et de la conserver stable vis-à-vis de la lumière, de la température et de l'oxydation,
- de lui permettre de se dissoudre et de se fixer localement au niveau des tissus de la sphère bucco-pharyngée.

9. Comprimé sub-lingual pour le traitement des hyposialies, ayant la
10 composition selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 7, caractérisé en ce qu'il comprend au moins de la pilocarpine et au moins un polymère bioadhésif.

10. Comprimé sub-lingual pour le traitement des hyposialies selon la revendication 9, caractérisé en ce que le polymère bioadhésif est choisi parmi la
15 famille des dérivés cellulosiques, des gommes ou de polymères du type acide alginique et dérivés, polymère carboxy-vinylque, carbomère, macrogols, gélatine, povidone, ou pectines.

11. Comprimé sub-lingual pour le traitement des hyposialies selon la revendication 9 ou 10, caractérisé en ce qu'il a la formule suivante :

- | | | |
|----|---|----------|
| 20 | - pilocarpine base ou sous forme de sel : | 2,5 mg |
| | - stéarate de magnésium : | 10,0 mg |
| | - hydrogénophosphate sodique ou disodique : | 90,0 mg |
| | - méthocel K 100 : | 50,0 mg |
| | - PolyEthylèneGlycol 6 000 : | 40,0 mg |
| 25 | - acide hyaluronique : | 20,0 mg |
| | - lysozyme chlorhydrate : | 15,0 mg |
| | - sorbitol qsp comprimé de 1000 mg : | 772,5 mg |

11

12. Comprimé sub-lingual pour le traitement des hyposialies selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'hydrogénophosphate sodique ou disodique est remplacé par du carbonate ou du bicarbonate de soude dans les mêmes proportions.

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITE****Désignation de l'inventeur**

Vos références pour ce dossier	BPPEROVITCH
N°D'ENREGISTREMENT NATIONAL	
TITRE DE L'INVENTION	
	COMPOSITION POUR LE TRAITEMENT AU CONTACT DES HYPOSIALIES, INCLUANT DE LA PILOCARPINE ET A EFFETS MULTIPLES
LE(S) DEMANDEUR(S) OU LE(S) MANDATAIRE(S):	
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S):	
Inventeur 1	
Nom	PEROVITCH
Prénoms	Philippe
Rue	9 rue des Marins Les Jacquets
Code postal et ville	33950 LEGE CAP FERRET
Société d'appartenance	
Inventeur 2	
Nom	MAURY
Prénoms	Marc
Rue	21 rue Louis Jouvét
Code postal et ville	33160 SAINT MEDARD EN JALLES
Société d'appartenance	
Inventeur 3	
Nom	DEYMES
Prénoms	Jean
Rue	9 rue Frantz Despagne
Code postal et ville	33000 BORDEAUX
Société d'appartenance	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

Signé par
/POUCHUCQ Bernard/
Fonction
Mandataire agréé (Mandataire 1)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.